

Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I)

Т.В. Красносельских, Е.В. Соколовский

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8, корп. 4

Несмотря на обилие предложенных лабораторных методов, в области диагностики сифилиса остается много нерешенных проблем. Хотя прямые методы выявления *T. pallidum* играют важную роль при ранних манифестных формах заболевания, основой диагностики по-прежнему остаются серологические тесты. Традиционный алгоритм скрининга на сифилис с использованием нетрепонемных реакций и последующим подтверждением диагноза с помощью трепонемных тестов является стандартным во всем мире. Однако недавно появившаяся возможность автоматизации трепонемных тестов способствует все более широкому использованию реверсивного алгоритма, когда эти тесты применяются с целью скрининга. Ни один из принятых серологических алгоритмов не позволяет надежно дифференцировать активный и ранее леченный сифилис, что создает неопределенность в тактике ведения больных. Отсутствует «золотой стандарт» диагностики нейросифилиса, сифилиса органов зрения, слуха, внутренних органов. Существуют большие трудности в интерпретации результатов серологических реакций у детей, рожденных серопозитивными матерями. Диагностика врожденного сифилиса и, следовательно, назначение новорожденному антибиотикотерапии нередко зависит от оценки адекватности лечения матери в период беременности, что привносит элемент субъективности.

В статье проводится сравнительный анализ «Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом» и их зарубежных аналогов, обсуждаются особенности, проблемы и спорные аспекты подходов к диагностике сифилиса.

Ключевые слова: диагностика сифилиса, прямые методы выявления *T. pallidum*, методы серологической диагностики, нейросифилис, врожденный сифилис.

Контактная информация: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (2): 11—22.

Current standards for diagnosis of syphilis: comparing the russian and foreign guidelines (part I)

T.V. Krasnoselskikh, E.V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Lev Tolstoy str., 6—8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

Despite the abundance of existing laboratory methods the diagnosis of syphilis still faces many challenges. Though direct detection of *T. pallidum* plays an important role in early manifest forms of the disease, serological tests remain the mainstay of diagnosis. Traditional syphilis screening algorithm based on nontreponemal tests with subsequent confirmation using treponemal tests is a standard worldwide. Recently, the ability to automate the treponemal tests promotes the increasingly widespread implementation of reverse algorithm when these tests are used for syphilis screening.

None of the current serological algorithms are able to reliably differentiate between active and previously treated syphilis, which causes uncertainty in the management of patients. There is no «gold standard» for the diagnosis of neurosyphilis, ocular, auricular and visceral syphilis. The interpretation of serological tests in children born to seropositive mothers is also complicated. Diagnosis of congenital syphilis in newborns and, consequently, the prescription of antibiotic therapy often depends on assessment of the adequacy of maternal treatment during pregnancy, which leads to subjective decisions.

This article provides a comparative analysis of the «Federal guidelines for the management of patients with syphilis» and their foreign analogues, discusses significant peculiarities of these guidelines and reviews current concerns and controversies in syphilis diagnosis.

Key words: syphilis diagnosis, direct detection of *T. pallidum*, serologic tests, neurosyphilis, congenital syphilis.

Corresponding author: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 11—22.

■ «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом» [1] были разработаны в 2013 г. по поручению Министерства здравоохранения Российской Федерации с целью обеспечения единого подхода к оказанию медицинской помощи больным. Документ содержит информацию о современных методах клинко-диагностического обследования и лечения больных сифилисом и особенностях ведения особых групп пациентов (беременные, дети, ВИЧ-инфицированные, лица с непереносимостью пенициллина). Рекомендации были составлены коллективом экспертов в области сифилидологии на основе принципов доказательной медицины, предусматривающих рейтинговую систему оценки обоснованности результатов клинических исследований.

Принимая во внимание международный опыт ведения больных, нашедший отражение в Европейских рекомендациях IUSTI — Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), 2008 г. [2] и рекомендациях по лечению ИППП Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) 2010 г. [3], участники рабочей группы тем не менее избегали прямого копирования зарубежных подходов к диагностике и лечению. Рекомендации в их окончательном варианте представляли собой результат синтеза данных зарубежных исследований и огромного опыта, накопленного отечественными специалистами, в том числе в период эпидемии сифилиса середины 1990-х — начала 2000-х годов.

В 2014 г. была опубликована обновленная версия Европейских рекомендаций по ведению больных сифилисом [4], а также вынесен на широкое обсуждение сообщества венерологов проект новых рекомендаций CDC по лечению ИППП [5]. Анализу современных зарубежных алгоритмов диагностики сифилиса, отраженных в указанных документах, и особенностям отечественных диагностических подходов, изложенных в «Федеральных клинических рекомендациях», посвящена настоящая статья.

Прямые методы диагностики

Прямая диагностика сифилиса предполагает выявление в образцах биологического материала, полученных от больного, спиралевидной бледной трепонемы (что является абсолютным доказательством наличия заболевания) или ДНК/РНК возбудителя (что может свидетельствовать как об активном, так и о ранее леченном сифилисе). В России в качестве рутинного метода прямой визуализации *T. pallidum* традиционно используется метод темнопольной микроскопии (ТПМ) нативных препаратов, приготовленных из экссудата эрозивных или язвенных сифилидов первичного и вторичного периодов сифилиса, а при раннем врожденном активном сифилисе — из содержимого пузырей, экссудата мокнущих папулезных высыпаний, отделяемого из носа при спец-

ифическом рините. Чувствительность метода ТПМ составляет 75—97% при первичном и 70—84% при вторичном сифилисе [6—8], специфичность — 88% [7]. В нашей стране и за рубежом ТПМ остается основным методом выявления возбудителя сифилиса — недорогим, чувствительным, позволяющим быстро получить результат, но подходящим только для диагностики ранних манифестных форм заболевания. Составители Европейских рекомендаций по ведению больных сифилисом (2014) к недостаткам ТПМ относят трудоемкость метода, его субъективность и риск возникновения ложноотрицательных и ложноположительных результатов [4].

Обильная колонизация слизистой оболочки рта и прямой кишки непатогенными и условно-патогенными трепонемами и другими спиралевидными микроорганизмами, морфологически сходными с *T. pallidum* (*T. refringens*, *T. denticola* и др.), делает мало достоверным результат ТПМ отделяемого, полученного из высыпаний в указанных локализациях. При наличии риска контаминации материала спирохетами-комменсалами зарубежные эксперты рекомендуют использовать для диагностики метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [4, 9]. Метод ПЦР позволяет исследовать различные образцы — отделяемое сифилидов, биопсийный материал, биологические жидкости — в свежем, замороженном, фиксированном и парафинированном виде. Считается, что с помощью ПЦР можно идентифицировать ДНК возбудителя при наличии 10—25, а при определенных условиях — даже одной *T. pallidum* в образце [9, 10], что делает потенциально возможной диагностику нейросифилиса (НС), третичного, врожденного сифилиса (ВС) при наличии единичных трепонем в исследуемом материале.

Однако данные литературы о чувствительности ПЦР пока не позволяют сделать вывод, что этот метод имеет существенные преимущества перед ТПМ и другими методами диагностики. Чувствительность ПЦР варьирует в зависимости от периода сифилиса и изучаемого биологического материала. Максимальные показатели чувствительности были продемонстрированы при исследовании отделяемого первичных сифилом — 78—96% [7, 10—12]. Данные о чувствительности метода при исследовании отделяемого вторичных сифилидов колеблются в широких пределах — от 20 до 86% [7, 11, 13, 14]. Чувствительность ПЦР с цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ) при НС составляет 47—50% [11, 12]. Недостаточна чувствительность ПЦР и при исследовании крови [9]: 32—38% — в первичном периоде, 38—52% — во вторичном [7, 12], 4—16% — при скрытом [7] и 83% — при раннем ВС [12]. Специфичность метода во многом обусловлена правильным выбором мишени для амплификации и составляет от 92 до 100% [7, 11].

Препятствием к широкому внедрению метода ПЦР для диагностики сифилиса является отсутствие

коммерческих наборов реагентов, прошедших валидацию на международном уровне. В США и Европе применяют так называемые *home-brew* тест-системы, т. е. разработанные в местных лабораториях и разрешенные к применению на территории соответствующих государств. В Российской Федерации зарегистрирована коммерческая ПЦР-тест-система «Амплисенс® *Treponema pallidum*» производства ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», в которой в качестве мишени для амплификации используется фрагмент гена специфического поверхностного антигена (АГ) бледной трепонемы *tp47* (ПЦР-*tp47*), отсутствующий у других видов микроорганизмов рода *Treponema* [15]. Оценка эффективности данной тест-системы показала, что чувствительность ПЦР у больных первичным сифилисом составляет 100%, вторичным — 81%; при этом метод ТПМ дает ложноположительный результат в 5% случаев за счет присутствия в исследуемых образцах сапрофитных трепонем *T. putidum* и *T. refringens* [8].

Несмотря на успехи в разработке тест-систем, основанных на методах амплификации нуклеиновых кислот, в области прямой диагностики сифилиса в России в настоящее время основным остается метод ТПМ как наиболее эффективный с точки зрения чувствительности, специфичности и экономичности [16]. Метод ПЦР является дополнительным и может быть рекомендован, главным образом, для исследования отделяемого эрозивных и язвенных высыпаний при подозрении на первичный сифилис, особенно:

- при их локализации на слизистой оболочке рта;
- при применении пациентами местных и системных антибактериальных средств накануне обращения к врачу;
- при отрицательных результатах серологических тестов в начале первичного периода, когда ошибка метода ТПМ особенно значима [8].

Обязательным условием является использование тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [1]. Тест-системы *home-brew*, произведенные в лаборатории, должны быть валидированы путем тестирования не менее 10 образцов, содержащих *T. pallidum*, полученных от больных сифилисом с положительными результатами серологических реакций, и не менее 10 образцов, не содержащих *T. pallidum*, полученных от пациентов с отрицательными результатами серологических реакций на сифилис [16].

Зарубежные эксперты в настоящее время относят к числу устаревших такие методы прямой визуализации *T. pallidum*, как импрегнация серебром и прямая иммунофлюоресценция [4]. Методики серебрения фиксированных препаратов технически сложны, характеризуются недостаточной чувствительностью (33—71%) [13, 17] и специфичностью (окрашиваются не только тканевые бледные трепонемы, но и условно-

патогенные спирохеты, часто выявляются артефакты окраски) и поэтому непригодны для исследования биоптатов слизистой оболочки рта [13, 14]. Окрашивание фиксированных мазков и биоптатов методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами (АТ), напротив, отличается высокой чувствительностью и специфичностью, в том числе при исследовании материала со слизистой оболочки рта и прямой кишки [18]. Однако данная методика весьма трудоемка по сравнению с ТПМ и не может быть выполнена «у постели больного» [6]. Применение ПИФ ограничено из-за отсутствия промышленного производства и сертификации соответствующих ингредиентов, в частности, моноклональных АТ к патогенной бледной трепонеме.

Составители Европейских рекомендаций по ведению больных сифилисом считают эффективным способом выявления тканевых трепонем, который может с успехом заменить методы серебрения и ПИФ, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием моноклональных или поликлональных АТ к *T. pallidum* [4]. Применение метода ИГХ позволяет уточнить локализацию трепонем в тканях: обычно это эпидермис и верхняя часть дермы, периваскулярные области и эндотелий сосудов [13], периневральные зоны [17]. Чувствительность метода при первичном сифилисе составляет 67% [14], при вторичном — 55—91% [13, 14, 17], при третичном — 13% [14]. К сожалению, ИГХ может давать ложноположительные результаты и при других спирохетозных инфекциях, в частности при клещевом боррелиозе [13]. Применение метода ИГХ в нашей стране ограничивает отсутствие сертифицированных диагностикумов.

Молекулярно-генетическое типирование *T. pallidum*, упоминаемое в Европейских рекомендациях 2014 г. в разделе, посвященном лабораторной диагностике сифилиса [4], находится в настоящее время в стадии активного развития как перспективный метод изучения вариативности возбудителя. Последняя, как известно, не может быть определена путем культивирования. Для анализа ДНК бледной трепонемы используют как методики, не связанные с секвенированием (гибридизация, анализ полиморфизма рестрикционных фрагментов ДНК, ПЦР-типирование и др.), так и основанные на секвенировании — определении нуклеотидных последовательностей ДНК. Целью типирования является выделение различных субтипов *T. pallidum* на основе молекулярной структуры ее генома. В качестве материала для исследования обычно используют образцы отделяемого мокнущих сифилитических высыпаний или цельной крови больных первичным и вторичным сифилисом [19].

Результаты молекулярного типирования бледной трепонемы позволяют изучать закономерности распространения субтипов возбудителя в различных географических зонах мира, устанавливать их вза-

имосвязь с эпидемическими вспышками сифилиса. Например, показано, что во всем мире преобладает 14d субтип бледной трепонемы, в Китае доминантным субтипом является 14f, в Португалии — 14a [19, 20]. Молекулярно-генетическое исследование также дает возможность выявить субпопуляции повышенного риска заражения, проследить взаимосвязь распространения сифилиса с социально-демографическими, поведенческими и другими особенностями данных групп населения и методом социально-сетевого анализа идентифицировать лиц, составляющих «ядро» эпидемического очага, на которых следует направить активные лечебно-профилактические мероприятия [21].

Были верифицированы субтипы *T. pallidum*, ассоциированные с резистентностью сифилиса к макролидам, что дает возможность изучать механизмы устойчивости и мониторировать распространение резистентных субтипов [19, 20]. Молекулярное типирование также может быть использовано для идентификации штаммов, ассоциированных с конкретными особенностями клиники и течения заболевания. Так, при проведении типирования штаммов *T. pallidum*, полученных от больных НС и больных сифилисом без специфического поражения нервной системы, была установлена ассоциация субтипа 14d/f с повышенным риском развития НС [22]. Это позволяет прогнозировать возникновение НС у пациентов, у которых выявляется данный субтип возбудителя, и обосновать необходимость исследования ЦСЖ [21, 23].

Таким образом, молекулярное типирование бледной трепонемы в настоящее время может рассматриваться в большей степени как метод эпидемиологического анализа, нежели диагностики сифилиса. Этот метод также перспективен с точки зрения оценки инвазивности и вирулентности различных субтипов *T. pallidum* и, следовательно, дальнейшего изучения патогенеза сифилиса.

Непрямые методы диагностики

Непрямые методы играют важную роль в диагностике сифилиса вследствие часто наблюдаемого скрытого течения заболевания, трудности получения биологического материала, пригодного для прямой идентификации *T. pallidum*, а также невозможности культивирования возбудителя. К непрямым (серологическим) методам диагностики сифилиса относятся тесты, выявляющие АТ к АГ бледной трепонемы в крови и ЦСЖ. Существующие серологические тесты делятся на две группы в зависимости от того, какие типы АТ они позволяют определять — нетрепонемные (НТТ), или неспецифические, и трепонемные (ТТ), или специфические. Все современные НТТ на сифилис дают возможность выявлять в сыворотке крови пациентов так называемые реакины — IgM-АТ и IgG-АТ, взаимодействующие с комплексным липидным АГ, содержащим кардиолипин, лецитин и холестерол. Антилипид-

ные IgM-АТ и IgG-АТ формируются в ходе ответа иммунной системы на липидные АГ, образующиеся как в результате гибели *T. pallidum*, так и при разрушении тканевых клеток, вызванном не только сифилисом, но и острыми и хроническими заболеваниями несифилитической природы. Для постановки ТТ в большинстве случаев используют рекомбинантные трепонемные АГ, которые позволяют определять IgM-АТ и IgG-АТ к белковому АГ *T. pallidum*.

Непрямые методы диагностики дают возможность устанавливать лишь предположительный диагноз сифилиса, поскольку ни один из существующих серологических тестов, даже специфических, не позволяет дифференцировать АТ к *T. pallidum ssp. pallidum* от АТ к другим представителям рода *Treponema*, сходным в морфологическом и антигенном отношении (*T. pallidum ssp. pertenue*, *T. pallidum ssp. endemicum*, *T. carateum*) и являющимся возбудителями невенерических трепонематозов. В качестве меры предосторожности все лица с положительными результатами серологических реакций на сифилис, приехавшие из стран, эндемичных по невенерическим трепонематозам, рассматриваются как больные сифилисом и подлежат лечению, если таковое не проводилось ранее и его адекватность не документирована [2].

Спектр серологических реакций, используемых для диагностики сифилиса в России, Европе и США, и показания к их применению в целом сходны, хотя определенные различия все же имеются. В рекомендациях CDC [3, 5] указаны два основных НТТ: тест лаборатории по исследованию венерических заболеваний — Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL) и экспресс-тест на реакины плазмы (ППР) — Rapid Plasma Reagins test (RPR). В последних европейских рекомендациях [4] упоминаются тест на реакины с непрогретой сывороткой — Unheated Serum Reagins test (USR) и тест с толудиновым красным и непрогретой сывороткой — Tolidin Red Unheated Serum Test (TRUST), а в российских рекомендациях — также реакция микропреципитации (ММП) с плазмой и инактивированной сывороткой (аналог VDRL) и тест на скрининг реакинов — Reagin Screen Test (RST) [1]. Последний тест в США и Европе больше не применяется. Чаще всего во всем мире в настоящее время используется тест RPR, при постановке которого (как и TRUST) образуются визуально различимые хлопья преципитата и, в отличие от микрофлюкюляционных тестов VDRL и USR, не требуется использования микроскопа для считывания результата. Чувствительность всех НТТ весьма высока: в зависимости от стадии заболевания колеблется от 71 до 100% (она ниже у больных первичным, поздним скрытым и третичным сифилисом), но специфичность недостаточна для подтверждения диагноза: ложноположительные результаты регистрируются в 1—7% случаев [9, 24]. Согласно всем существующим рекомендациям, НТТ

могут быть использованы для скрининга, оценки активности сифилитической инфекции и эффективности терапии (в количественном варианте постановки), а также диагностики реинфекции и рецидива сифилиса. Четырехкратное изменение титра, эквивалентное двум разведениям сыворотки (например, снижение титра с 1:16 до 1:4 или повышение от 1:8 до 1:32), считается значимым доказательством адекватности проведенного лечения или соответственно реинфекции/рецидива заболевания при условии использования одного и того же НТТ, желательно выполненного в одной и той же лаборатории [5]. Хотя тесты РМП и РПР равноценны, непосредственно сравнивать их количественные результаты нельзя: титры РПР у одного и того же больного часто оказываются несколько выше, чем титры РМП.

Среди рекомендуемых к применению ТТ в зарубежных руководствах перечислены:

- различные варианты реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) — *T. pallidum* Haemagglutination test (ТРНА), реакция микрогемагглютинации — Micro-Haemagglutination Assay for *T. pallidum* (МНА-ТР), реакция пассивной агглютинации сенсibilизированных желатиновых частиц — *T. pallidum* Passive Particle Agglutination test (ТРРА) [в руководстве CDC указана только последняя];
- различные варианты иммуноферментного анализа (ИФА) — Treponemal Enzyme Immunoassay (EIA), дающие возможность дифференцированного и суммарного определения IgM-АТ и IgG-АТ;
- иммуноблоттинг (ИБ) — IgG immunoblot test for *T. pallidum*;
- реакция иммунохемилюминесценции (ИХЛ) — Chemiluminescence Immunoassay (CLIA);
- реакция иммунофлуоресценции с абсорбцией (РИФ-абс) — Fluorescent Treponemal Antibody absorption test (FTA-abs);
- быстрые тесты, выполняемые на месте, «у постели больного» — Point-of-care tests (РОС) [4, 5].

В «Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных сифилисом» в дополнение ко всем перечисленным упоминается реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) как реакция-«арбитр» при дифференциальной диагностике скрытых форм сифилиса и ложноположительных результатов серологических реакций и модификация РИФ с разведением сыворотки (РИФ-200), повышающая специфичность теста [1, 25]. В Европе и США эти реакции исключены из стандартов диагностики сифилиса ввиду трудоемкости и высокой стоимости.

Чувствительность ТТ колеблется от 84 до 100% в зависимости от стадии заболевания, специфичность составляет 96—100% [9, 24, 26]. ТТ используют для подтверждения диагноза при положительных НТТ и проведения скрининга в определенных группах населения (беременные, доноры, ВИЧ-инфицированные,

пациенты кардиологических, офтальмологических, психоневрологических клиник). ТТ не применяют для определения активности болезни и оценки эффективности терапии, так как остаются положительными пожизненно у большинства пациентов, перенесших сифилис. Определение титров ТТ не имеет существенного значения для диагностики, кроме, возможно, случаев ВС (сравнение титров РПГА в сыворотке крови новорожденного и матери) [9].

Среди ТТ сегодня во всем мире наиболее широко распространена РПГА и ее модификации. Несмотря на то, что эти тесты не автоматизированы и возможен некоторый элемент субъективности в их интерпретации, они являются самыми чувствительными, имеют низкую себестоимость, технически просты и потому используются повсеместно.

ИФА и ИХЛ выполняются в автоматическом режиме, позволяют быстро получать результат, но более дорогостоящи и не всегда должным образом стандартизованы [9]. ИХЛ-анализ был впервые включен в «Федеральные клинические рекомендации» в качестве метода диагностики сифилиса, ранее он не относился к числу тестов, регламентированных стандартами к применению в Российской Федерации, поэтому сифилидологами пока не накоплен должный опыт его использования. Алгоритм применения метода ИХЛ при диагностике ранних форм сифилиса разработан Н.В. Фриго и соавт. [27].

Относительно недавно в России в качестве дополнительного подтверждающего теста на сифилис используется и метод ИБ (вариант ИФА), предложенный как альтернатива РИБТ и РИФ-абс и применяемый в двух вариантах — для выявления IgG-АТ и IgM-АТ [25, 28, 29]. За рубежом ИБ используют как дополнительный подтверждающий тест в случае несовпадения результатов скринингового и подтверждающего ТТ [30, 31]. Его широкому применению в лабораторной практике препятствует высокая стоимость и длительность процедуры исследования.

Хотя РИФ-абс становится положительной раньше всех остальных ТТ (в конце инкубационного периода), составители Европейских рекомендаций по диагностике сифилиса считают ее устаревшим, постепенно выходящим из употребления методом серодиагностики: трудоемким, дорогим и субъективным (на результат влияет опыт исследователя) [4]. Российские эксперты также предлагают использовать РИФ-абс не как скрининговый или стандартный подтверждающий тест, а в качестве дополнительного метода при дифференцировке скрытых форм сифилиса и ложноположительных результатов серологических реакций [1, 23].

В настоящее время остается открытым вопрос о значении определения специфических IgM-АТ для диагностики ранних форм сифилиса с помощью таких реакций, как IgM-ИФА, IgM-ИБ, IgM-РИФ-абс,

19S-IgM-РИФ-абс. С одной стороны, чувствительность этих тестов при нелеченном сифилисе, особенно латентном, недостаточна, с другой — присутствие IgM-АТ не всегда свидетельствует о ранней форме заболевания, так как эти АТ могут обнаруживаться и при позднем сифилисе. Поэтому наличие или отсутствие специфических IgM-АТ не является надежным критерием определения длительности болезни и выбора методики лечения. В настоящее время IgM-тесты имеют диагностическое значение лишь при ВС и при исследовании ЦСЖ [9, 32].

За последние 20 лет в рамках объявленной ВОЗ программы глобальной ликвидации ВС [33] в мире были разработаны многочисленные иммунохроматографические экспресс-тесты на сифилис (ИХГ, РОС) с использованием трепонемных АГ. Они предназначены в основном для проведения скринингового обследования беременных в развивающихся странах с высоким уровнем заболеваемости. В полевых условиях или в периферических клиниках с ограниченными диагностическими возможностями ИХГ-тесты позволяют быстро определять содержание трепонемоспецифических АТ в образцах сыворотки и цельной крови без использования специального лабораторного оборудования и сразу же (за один визит) проводить лечение больных [4, 9]. Чувствительность РОС-тестов варьирует от 84,5 до 97,7%, а специфичность — от 84,5 до 98,0% [34, 35]. Тем не менее в странах Европы и США, где имеются хорошо оборудованные лаборатории и доступны тест-системы более высокого уровня, РОС использовать нецелесообразно [4, 5]. В российских рекомендациях регламентировано применение ИХГ-тестов для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции [1].

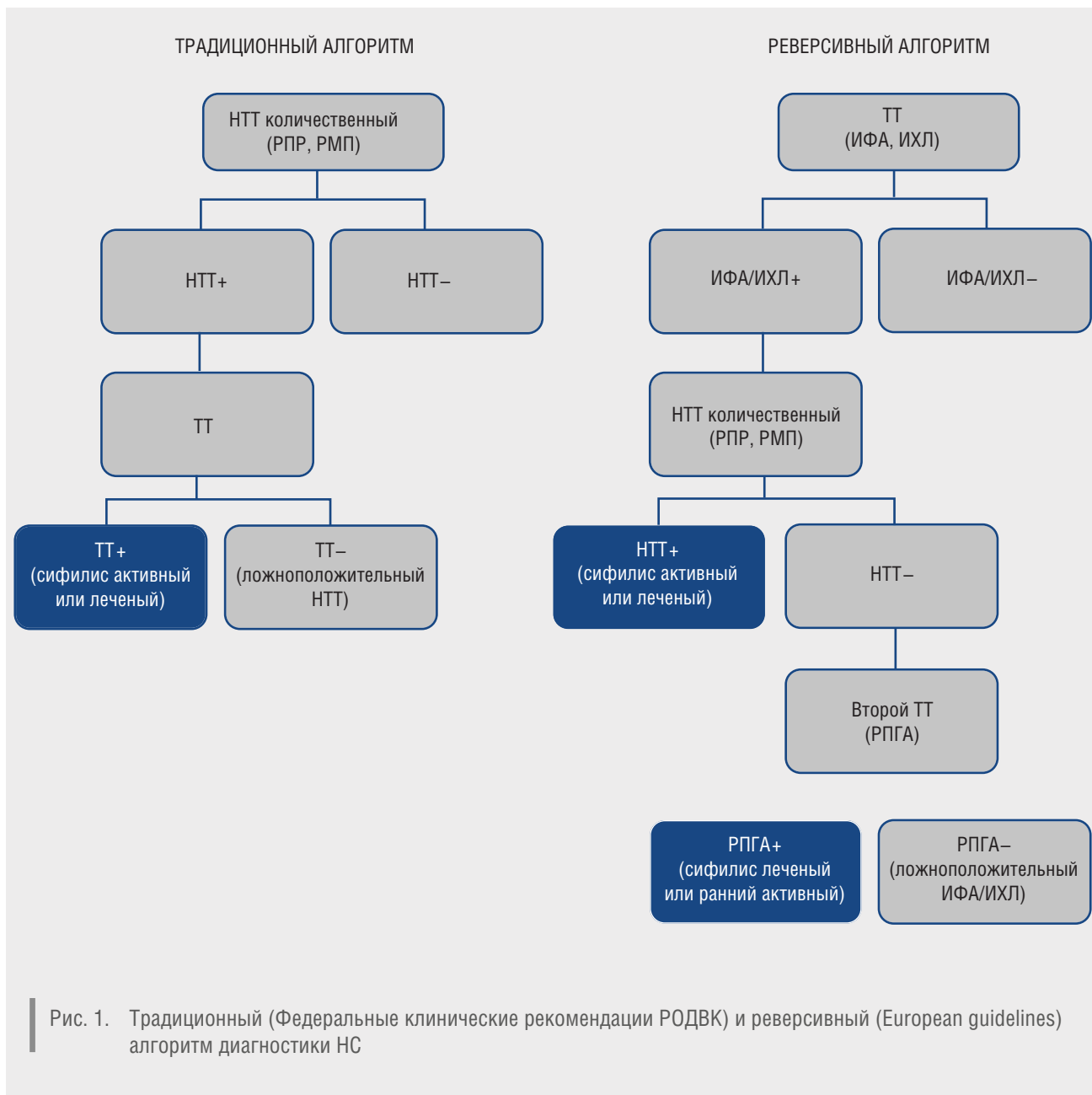
Составители «Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных сифилисом» придерживаются традиционного алгоритма скрининга (рис. 1), когда массовые обследования населения проводят с применением НТТ — РМП, РПР и их аналогов (предпочтительно в количественном варианте постановки, чтобы исключить феномен «прозоны») [1]. Достоинством традиционного алгоритма является его низкая себестоимость, недостатком — вероятность ложноотрицательных результатов НТТ в начале первичного периода, при поздних и злокачественно протекающих формах сифилиса. В особых целевых группах (беременные, доноры, ВИЧ-инфицированные, пациенты специализированных стационаров, где имеется вероятность госпитализации больных висцеральным сифилисом и НС) рекомендуется с целью скрининга использовать комплекс НТТ и ТТ [1]. Комплекс НТТ + ТТ целесообразно применять при обследовании пациентов, имевших тесный контакт с больными сифилисом, и в начале первичного периода заболевания.

В европейских рекомендациях, и в меньшей степени в рекомендациях CDC, уделено большое внимание

развитию реверсивного алгоритма скрининга населения на сифилис с использованием высокочувствительных и специфичных ТТ, преимущественно выполняемых в автоматизированном режиме (ИФА, ИХЛ) с возможностью компьютерной обработки результатов [4, 5]. В крупных зарубежных лабораториях этот алгоритм используется для автоматизированного массового скрининга лиц без клинических проявлений заболевания и доноров. Реверсивный алгоритм позволяет диагностировать сифилис в начале первичного периода и при поздних формах, когда чувствительность НТТ недостаточна [36, 37]. Однако его существенным недостатком является невозможность дифференцировать активные и ранее леченные случаи заболевания, что ведет к гипердиагностике, необходимости дополнительного серологического тестирования и, возможно, к ненужному лечению. Таким образом, реверсивный алгоритм является гораздо более ресурсоемким по сравнению с традиционным, чувствительность его в субпопуляциях с низким уровнем заболеваемости оказывается даже несколько ниже традиционного [36], а потому его использование экономически оправдано лишь при необходимости исследовать одновременно большое количество образцов.

Диагностика нейросифилиса

Отечественные и зарубежные рекомендации расходятся в показаниях к исследованию ЦСЖ у больных сифилисом. Согласно рекомендациям CDC, проведение люмбальной пункции (ЛП) показано лишь при наличии у пациента симптомов поражения нервной системы, органов зрения и слуха и при ВС [5]. Европейские эксперты, кроме перечисленного, считают показаниями к исследованию ЦСЖ третичный и кардиоваскулярный сифилис. При отсутствии неврологических симптомов выполнение ЛП больным ранним сифилисом в большинстве случаев не рекомендуют независимо от ВИЧ-статуса последних [38], так как, во-первых, данная манипуляция чревата известными осложнениями, а во-вторых, определение бессимптомно протекающего НС по результатам исследования ЦСЖ является чрезвычайно сложным и спорным вопросом [4]. Европейские рекомендации, однако, содержат оговорку, что исследование ЦСЖ при отсутствии неврологической симптоматики целесообразно у ВИЧ-инфицированных больных поздними формами сифилиса, если количество CD4⁺ Т-лимфоцитов у них в крови $\leq 350/\text{мм}^3$ и/или титр VDRL/RPR в сыворотке $> 1:32$, а также при отсутствии негативации НТТ после лечения сифилиса, особенно если лечение позднего сифилиса проводили по альтернативным схемам (тетрациклинами) [4]. В российских рекомендациях показания к проведению ЛП существенно расширены и предусматривают исследование ЦСЖ также у больных скрытыми формами инфекции и больных с определенными проявлениями вторичного рецидивного



сифилиса: лейкодермой, алопецией, особенно при их сочетании [1].

Диагностика НС представляет собой непростую задачу, так как универсального теста не существует, и мнения экспертов о том, какие комбинации лабораторных методов необходимо учитывать и какие значения их показателей считать нормальными и патологическими, разнятся. Диагноз принято устанавливать на основании комплекса критериев, ни один из которых не является патогномоничным для НС:

- результатов исследования ЦСЖ (плеоцитоз > 5 клеток в 1 мм³ ликвора, уровень общего белка

> 0,5 г/л, положительный результат РМП (предпочтительна для диагностики) или РПР);

- положительных серологических реакций с сывороткой (считается, например, что у пациентов с титром РПР > 1:32 выше риск возникновения НС [39], а при титре РПГА < 1:640, наоборот, НС маловероятен [40]) и

- наличия неврологической/офтальмологической/отоларингологической симптоматики.

Повышенное количество клеток лимфоцитарного ряда в ЦСЖ (плеоцитоз) — основной показатель активности воспалительного процесса мозговых оболочек.

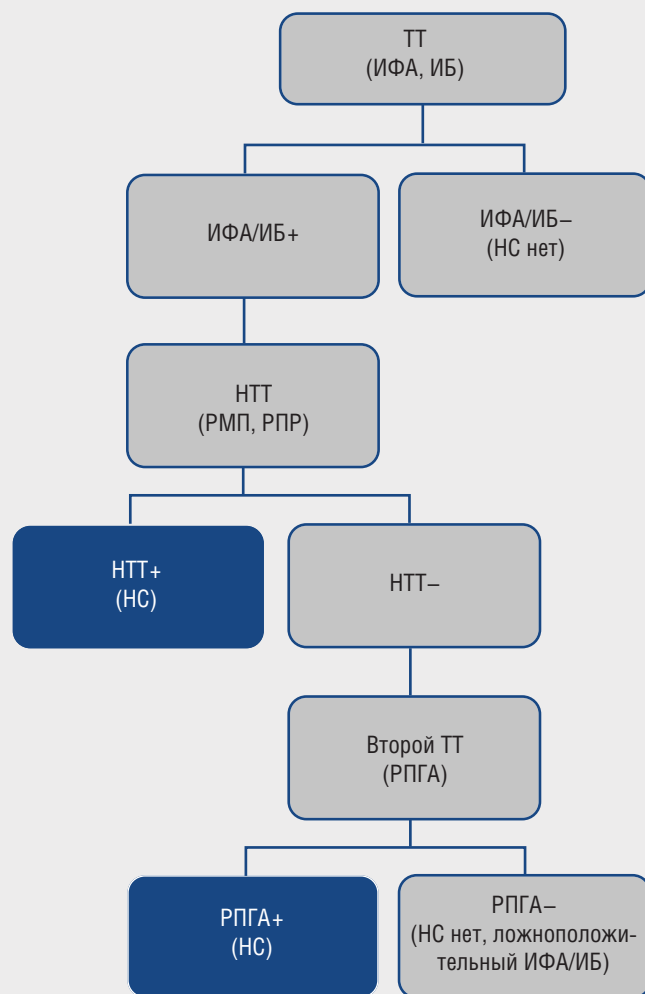


Рис. 2. Реверсивный алгоритм диагностики НС (Федеральные клинические рекомендации РОДВК)

чек и вещества мозга. Цитоз обнаруживается у 82% больных со специфическим поражением нервной системы [41], он, как правило, имеет место при менинго-васкулярном НС, но может отсутствовать при паренхиматозном и скрытом. Положительная динамика цитоза после окончания антибиотикотерапии — основной критерий эффективности лечения больного НС. Повышенное число мононуклеаров в ЦСЖ не патогномично для НС, например, цитоз нередко наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов, не болеющих сифилисом.

Повышение уровня белка в ЦСЖ — еще один неспецифический показатель воспаления — выявляется лишь у 39% больных НС [41]. После лечения этот по-

казатель возвращается к норме очень медленно. Само по себе определение уровня белка мало помогает диагностике НС, оно имеет значение лишь в комплексе с другими лабораторными данными.

Положительная РМП с ликвором наблюдается в 30—80% случаев НС, ее отрицательный результат не исключает НС, но положительный (при отсутствии контаминации ЦСЖ кровью во время ЛП) — подтверждает диагноз (специфичность 99—100%) [9, 42]. Среди ТТ в отечественных рекомендациях для диагностики НС предлагается использовать РПГА, РИФ с цельным ликвором (РИФ-ц), IgM+IgG-ИФА, IgM-ИФА, IgM-ИБ, IgG-ИБ. Зарубежные эксперты отдают предпочтение TRNA или TRPA. Положительный результат

ТТ не имеет значения для диагностики НС при отсутствии других изменений ликвора, но отрицательный результат исключает его [43]. Низкие титры ТТ в ЦСЖ (например, титр РПГА $\leq 1:160$) также свидетельствуют против интратекального синтеза АТ [44], а при титре ЦСЖ-РПГА $> 1:320$, напротив, внутритромокальная продукция АТ более вероятна [40].

Значимость индексов, разработанных для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера (альбуминовый коэффициент) и подтверждения интратекальной неспецифической антителопродукции (IgG-коэффициент, IgM-коэффициент), для диагностики НС спорна и не имеет реального практического применения [4]. Индексы, предназначенные для оценки интратекального синтеза специфических антитрепонемных АТ (ТРНА-коэффициент, IТрА-индекс — intrathecal *T. pallidum* antibody index), при НС более чувствительны по сравнению с ЦСЖ-РМП (чувствительность достигает 98,6—100%) и могли бы быть использованы для диагностики НС, однако не нашли отражения ни в зарубежных, ни в отечественных рекомендациях.

ПЦР-детекция *T. pallidum* в ЦСЖ в настоящее время не рекомендуется для диагностики НС, поскольку, как было показано выше, метод не обладает должной чувствительностью [11, 12].

В отечественных рекомендациях предлагается реверсивный алгоритм диагностики НС, включающий последовательное применение современных методов серологической диагностики (рис. 2). Необходимо подчеркнуть, что указанный алгоритм не включает определения уровня белка и цитоза в ЦСЖ, что исключает неопределенность трактовки результатов исследования.

Диагностика врожденного сифилиса

Диагноз ВС устанавливают на основании комплекса критериев: клинических проявлений, результатов прямых и непрямых лабораторных тестов, данных рентгенологического обследования. Большое значение имеют клиническое и серологическое обследование матери, ее анамнестические данные: не лечилась, лечилась неадекватно (эритромицином или другими антибиотиками резерва, либо пенициллином, но лечение было начато менее чем за 4 нед. до родов) или лечение документально не подтверждено. Если лечение матери даже соответствовало рекомендуемым схемам, но было проведено в последнем триместре беременности, у ребенка может развиться ВС [4].

Согласно зарубежным рекомендациям, окончательный диагноз раннего ВС устанавливают у детей, рожденных матерями с положительными серологическими реакциями на сифилис, на основании прямых методов — ТПМ или ПЦР с эксудатом мокнущих сифилидов кожи и слизистых оболочек, включая слизистую оболочку носа; ПЦР или ИГХ-исследования тканей пуповины, плаценты, аутопсийных образцов

[4, 5]. Сапрофитные спирохеты колонизируют слизистую оболочку рта, как правило, не ранее 6-й недели после рождения, поэтому вероятность получения ложноположительных результатов ТПМ при исследовании нативных препаратов, полученных из отделяемого высыпаний в данной локализации, невелика [9].

Серологические методы позволяют диагностировать ранний ВС лишь предположительно, так как до 15-месячного возраста позитивные результаты реакций могут быть следствием пассивного трансплацентарного транспорта материнских АТ. У новорожденных не рекомендуют исследовать кровь, взятую из пупочной вены, так как велик риск ее контаминации кровью матери и получения ложноположительных результатов тестов [5]. Очень важным для правильной интерпретации серологических данных является параллельное взятие на исследование образцов сыворотки крови матери и новорожденного и сравнение титров НТТ. Необходимо использовать один и тот же НТТ и желателен анализ в одной и той же лаборатории. Если титр РМП/РПР с сывороткой крови новорожденного в 4 раза и более выше титра этих реакций с сывороткой крови матери или если в течение первых 3 мес. жизни ребенка наблюдается минимум четырехкратное увеличение титра РМП/РПР, это считается индикатором ВС [4, 5, 9]. Однако при исследовании одновременно полученных образцов сыворотки крови оказалось, что лишь у 30% новорожденных с ВС титры РПР выше, чем у их матерей [45]. Таким образом, отсутствие у ребенка титра НТТ, четырехкратно превышающего материнский, не исключает ВС. Предлагают также проводить сравнение титров ТРНА/ТРПА у новорожденного с аналогичными у матери [4].

Согласно рекомендациям CDC, выполнять ТТ с сывороткой крови новорожденного нет необходимости, так как их результаты трудно интерпретировать [5]. В российских рекомендациях в качестве применимых для диагностики ВС перечислены следующие ТТ: РПГА, IgM-ИФА, IgM+IgG-ИФА, РИФ-абс, IgM-ИБ [1]. Европейские эксперты предлагают использовать модификации ТТ, позволяющие селективно определять в сыворотке крови новорожденного специфические IgM-АТ к *T. pallidum*, не проникающие через плацентарный барьер, — IgM-ИФА, IgM-ИБ, IgM-РИФ-абс [4]. Выполнение теста 19S-IgM-РИФ-абс, считающегося «золотым стандартом» диагностики ВС и рекомендуемого европейскими экспертами, практически недоступно в большинстве стран. Однако было показано, что IgM-ИБ и IgM-ИФА не уступают и даже превосходят по чувствительности 19S-IgM-РИФ-абс и могут с успехом ее заменить [46, 47]. Специфические антитрепонемные IgM-АТ обнаруживают у 75—80% новорожденных с симптомами ВС [47, 48], относительно частоты их обнаружения при скрытом раннем ВС в литературе нет достаточных данных. Таким образом, отрицательные результаты IgM-тестов также не исключают ВС

[47]. Эксперты CDC не рекомендуют использовать для диагностики ВС определение IgM-АТ ввиду отсутствия коммерческих валидированных тест-систем [5].

Кроме перечисленного, в рамках обследования на ВС выполняют:

- клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и подсчетом количества тромбоцитов, биохимическое исследование (оценка функции печени, почек и т. д.);
- исследование ЦСЖ, включающее определение цитоза, белка, постановку РМП/РПР, РПГА. Положительный результат РМП/РПР с ЦСЖ подтверждает наличие специфического поражения нервной системы. Результаты исследования ликвора в случае отрицательной РМП/РПР не всегда легко интерпретировать, поскольку критерии нормы и патологии изменяются в зависимости от возраста новорожденного и степени его доношенности. В норме у новорожденных, особенно недоношенных, цитоз может достигать 25 клеток в 1 мм³, а уровень белка — 1,5 г/л. Тем не менее, если исключены неспецифические причины патологии ЦСЖ, у новорожденных можно констатировать НС при цитозе 5 клеток и более в 1 мм³ и уровне белка 0,4 г/л и выше [5];
- рентгенологическое исследование длинных трубчатых костей с целью выявления остеохондрита Вегнера, рентгенографию грудной клетки. Необходимо, однако, учитывать, что остеохондрит I степени не патогномоничен для ВС, так как подобные изменения могут наблюдаться при других заболеваниях и даже у здоровых детей [1];
- компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга, офтальмологическое исследование.

Заключение

Проблему диагностики сифилиса нельзя считать решенной, несмотря на большое число методов, имеющих в арсенале исследователей и практических врачей. Требуют дальнейшего развития методы ранней диагностики заболевания, необходима регламентация использования прямых методов обнаружения *T. pallidum*, не до конца разрешенными остаются вопросы своевременного распознавания НС и раннего ВС. Наиболее важными различиями в зарубежных и отечественных рекомендациях по диагностике сифилиса являются следующие.

1. В связи с возможностью возникновения ложноотрицательных и ложноположительных результатов ТПМ современные зарубежные руководства рекомендуют шире использовать для прямой диагностики сифилиса валидированные ПЦР-диагностикумы с процедурой контроля качества. В России метод ТПМ по-прежнему считается наиболее эффективным с точки зрения чувствительности, специфичности и экономичности. Мы считаем применение ПЦР показанным

преимущественно при подозрении на первичный сифилис, особенно в случае локализации эрозивных и язвенных высыпаний на слизистой оболочке рта, при применении пациентами местных и системных антибактериальных средств, препятствующих обнаружению *T. pallidum* в нативном препарате, и при отрицательных результатах серологического исследования в начале первичного периода. Предпочтительным материалом для ПЦР-диагностики является отделяемое мокнущих сифилидов, а обязательным условием исследования — использование тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Необходимо отметить, что ценность ПЦР для диагностики вторичного сифилиса сомнительна, а чувствительность метода при исследовании образцов цельной крови, сыворотки, плазмы и ЦСЖ явно недостаточна.

2. Вместо устаревших способов идентификации тканевых трепонем (серебрения, ПИФ) зарубежные исследователи рекомендуют использовать ИГХ-метод с моноклональными или поликлональными АТ к *T. pallidum*. Применение метода ИГХ в нашей стране ограничивает отсутствие сертифицированных и разрешенных к медицинскому применению диагностических наборов.

3. Рекомендуется применять для серодиагностики современные, объективные, желательно автоматизируемые ТТ (например, ИХЛ, ИФА) вместо технически сложных, субъективных и дорогостоящих тестов (РИБТ, РИФ). Несмотря на появление в последнее время большого числа высокочувствительных и специфичных ТТ, до сих пор не существует серологического метода, который позволил бы однозначно дифференцировать активные формы сифилиса от успешно леченных. Надежды на применение с этой целью IgM-тестов пока не оправдались. Оптимальная диагностика сифилиса по-прежнему достигается при использовании ТТ в комплексе с НТТ, так как они предоставляют взаимно дополняющие данные.

4. Рекомендуется более гибко, с учетом значимости получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов тестов, подходить к выбору алгоритмов серологического скрининга на сифилис: традиционного (основанного на НТТ), реверсивного (на основе ТТ) и комбинированного (с сочетанием НТТ и ТТ). Необходимо отметить, что реверсивный алгоритм в настоящее время является гораздо более дорогостоящим по сравнению с традиционным и его использование экономически оправдано лишь при возможности автоматизированного выполнения тестов и при большом числе одновременно тестируемых образцов.

5. Отечественные рекомендации содержат более широкие показания к проведению ЛП больным сифилисом. Также в них сформулирован реверсивный алгоритм диагностики НС с последовательным исполь-

зованием современных серологических методов. Преимуществом данного алгоритма является то, что он не предусматривает определения уровня белка и цитоза в ЦСЖ, поскольку интерпретация этих неспецифических индикаторов воспаления неоднозначна. В целом следует подчеркнуть, что подтверждение специфического характера поражений нервной системы, органов зрения и слуха, а также внутренних органов на сегодняшний день представляет собой одну из наиболее сложных диагностических проблем.

6. Все эксперты в области сифилидологии в настоящее время согласны с тем, что самыми спорными с точки зрения диагностики ВС являются случаи

рождения детей без клинических проявлений заболевания у матерей с положительными серологическими реакциями к моменту родов, особенно если титры НТТ у новорожденных равны или незначительно выше материнских. Сегодня не существует рутинных диагностических методов, позволяющих дифференцировать антитрепонемные АТ, выработавшиеся в организме новорожденного, от проникших через плаценту материнских АТ. Решение о назначении новорожденному лечения в таких случаях является субъективным, основывается на оценке терапии матери в период беременности, и любые сомнения в ее адекватности трактуются в пользу подтверждения диагноза ВС. ■

Литература

1. Federal guidelines for the management of patients with syphilis. Moscow, 2013. 40. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М, 2013. 40.]
2. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS*, 2009; 20 (5): 300—309.
3. Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recommendations and Reports*, 2010; 59 (RR-12).
4. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28 (12): 1581—1593.
5. Draft for Public Comment Version: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2014. Centers for Disease Control and Prevention [Official website]. Access mode: <http://www.cdc.gov/std/treatment/update.htm>
6. Wheeler H.L., Agarwal S., Goh B.T. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *Sex Transm Infect*, 2004; 80 (5): 411—414.
7. Grange P.A., Gressier L., Dion P.L. et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol*, 2012; 50 (3): 546—552.
8. Gushchin A.Ye., Frigo N.V., Dudareva L.A. et al. Prospects of applying the polymerase chain reaction in patients with early forms of syphilis. *Vestn Dermatol Venerol* 2009; 1: 46—51. [Гущин А.Е., Фриго Н.В., Дударева Л.А. и др. Перспективы применения полимеразной цепной реакции в диагностике ранних форм сифилиса. *Вестн дерматол венерол*, 2009; (1): 46—51.]
9. Ballard R., Hook E.W. III. Syphilis. In: Unemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R., eds. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2013: 107—129.
10. Liu H., Rodes B., Chen C.Y., Steiner B. New tests for syphilis: rational design of a PCR method for detection of *Treponema pallidum* in clinical specimens using unique regions of the DNA polymerase I gene. *J Clin Microbiol*, 2001; 39 (5): 1941—1946.
11. Gayet-Ageron A., Ninet B., Toutous-Trellu L. et al. Assessment of a real time PCR to diagnose syphilis from diverse biological samples. *Sex Transm Infect*, 2009; 85 (4): 264—269.
12. Gayet-Ageron A., Lautenschlager S., Ninet B. et al. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2013; 89 (3): 251—256.
13. Buffet M., Grange P.A., Gerhardt P. et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol*, 2007; 127 (10): 2345—2350.
14. Müller H., Eisdendle K., Brauninger W. et al. Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of *Treponema pallidum* in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol*, 2011; 165 (1): 50—60.
15. Rodionova E.N., Gushchin A.E., Shipulin G.A. et al. Detection of *Treponema pallidum* DNA and RNA in clinical material from patients with syphilis at different stages. *Zh. Mikrobiol. (Moscow)*, 2003; 3: 43—50. [Родионова Е.Н., Гущин А.Е., Шипулин Г.А. и др. Выявление ДНК и РНК *T. pallidum* в клиническом материале у пациентов с различными стадиями сифилиса. *Журн микробиол эпидемиол иммунобиол*, 2003; (3): 43—50.]
16. Frigo N.V., Lesnaya I.N., Kubanov A.A. et al. Major directions in the development of diagnostics technologies in dermatovenerology. *Vestn Dermatol Venerol* 2010; 5: 35—44. [Фриго Н.В., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Основные направления развития диагностических технологий в дерматовенерологии. *Вестн дерматол венерол*, 2010; (5): 35—44.]
17. Hoang M.P., High W.A., Molberg K.H. Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol*, 2004; 31 (9): 595—599.
18. Hook E.W. 3rd, Roddy R.E., Lukehart S.A. et al. Detection of *Treponema pallidum* in lesion exudate with a pathogen-specific monoclonal antibody. *J Clin Microbiol*, 1985; 22 (2): 241—244.
19. Peng R.R., Wang A.L., Li J. et al. Molecular typing of *Treponema pallidum*: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011; 5 (11): e1273.
20. Ho E.L., Lukehart S.A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest*, 2011; 121 (12): 4584—4592.
21. Sidorenko S.V., Solomka V.S., Kozhushnaya O.S., Frigo N.V. Methods for typing STD pathogens (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum*). *Vestn Dermatol Venerol*, 2010; 3: 12—21. [Сидоренко С.В., Соломка В.С., Кожушная О.С., Фриго Н.В. Методы типирования возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum*). *Вестн дерматол венерол*, 2010; (3): 12—21.]
22. Marra C.M., Sahi S.K., Tantalio L.C. et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum*: geographical distribution of strain types and association with neurosyphilis. *J Infect Dis*, 2010; 202 (9): 1380—1388.
23. Frigo N.V., Rotanov S.V., Manoukian T.V. et al. The laboratory diagnostics of syphilis: yesterday, today, tomorrow. *Vestn Dermatol Venerol*, 2012; 4: 16—23. [Фриго Н.В., Ротанов С.В., Манукьян Т.В. и др. Лабораторная диагностика сифилиса: вчера, сегодня, завтра. *Вестн дерматол венерол*, 2012; (4): 16—23.]
24. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2005; 16 (1): 45—51.

25. Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. Modern approaches and prospects of development of laboratory diagnostics for sexually transmitted infections. *Vestn Dermatol Venerol* 2011; 5: 54—63. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. *Вестн дерматол венерол*, 2011; (5): 54—63.]
26. Castro A., Jost H., Cox D. et al. A comparison of the analytical level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. *BMJ Open*, 2013; 3 (9): e003347.
27. Frigo N.V., Manukian T.Ye., Rotanov S.V., Katunin G.L. Diagnostics of early forms of syphilis by the chemiluminescence immunoassay method. *Vestn Dermatol Venerol* 2013; 6: 66—72. [Фриго Н.В., Манукьян Т.Е., Ротанов С.В., Катунин Г.Л. Диагностика ранних форм сифилиса методом иммунохемилюминесценции. *Вестн дерматол венерол*, 2013; (6): 66—72.]
28. Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. Experience in using immunoblotting method for the diagnosis of syphilis. *Vestn Dermatol Venerol*, 2006; 2: 4—11. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Опыт использования метода иммуноблоттинга для диагностики сифилиса. *Вестн дерматол венерол*, 2006; (2): 4—11.]
29. Mardany S.G., Arseniyeva V.A., Frigo N.V. et al. Using the Line Blot Syphilis test system for diagnosing syphilis by the linear immunoblotting method. *Vestn Dermatol Venerol*, 2011; 3: 80—87. [Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Фриго Н.В. и др. Применение тест-системы «Лайн-Блот Сифилис» в диагностике сифилиса методом линейного иммуноблоттинга. *Вестн дерматол венерол*, 2011; (3): 80—87.]
30. Paris-Hamelin A., Debruyne M., Fustec-Isarbour S. Immunoblotting for the serodiagnosis syphilis. A candidate to replace the Nelson-May-er test. *Ann Pharm Fr*, 1999; 57 (1): 68—75.
31. Sambri V., Marangoni A., Eyer C. et al. Western immunoblotting with five *Treponema pallidum* recombinant antigens for serologic diagnosis of syphilis. *Clin Diagnost Lab Immunol*, 2001; 8 (3): 534—539.
32. Rotanov S.V., Ermatova F.A. Information value of treponema-specific class M antibodies for syphilis diagnostics. *Vestn Dermatol Venerol*, 2013; 3: 48—55. [Ротанов С.В., Эрматова Ф.А. Информативность трепонемоспецифических антител класса М при диагностике сифилиса. *Вестн дерматол венерол*, 2013; (3): 48—55.]
33. Schmid G.P., Stoner B.P., Hawkes S., Brouet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis*, 2007; 34 (7 Suppl): S5—10.
34. Herring A.J., Ballard R.C., Pope V. et al. A multicentre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect*, 2006; 82 (Suppl 5): v7—12.
35. Rotanov S.V., Osmanova S.R. Modern immunochromatographic methods for determination of anti-treponema pallidum antigen antibodies. *Vestn Dermatol Venerol*, 2011; 4: 20—24. [Ротанов С.В., Османова С.Р. Иммунохроматографические методы определения антител к антигенам *Treponema pallidum*. *Вестн дерматол венерол*, 2011; (4): 20—24.]
36. Binnicker M.J., Jespersen D.J., Rollins L.O. Direct Comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol*, 2012; 50 (1): 148—150.
37. Sena A.C., White B.L., Sparling P.F. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*, 2010; 51 (6): 700—708.
38. Rolfs R.T., Joesoef M.R., Hendershot E.F. et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1997; 337 (5): 307—314.
39. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*, 2004; 189 (3): 369—376.
40. Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS*, 2000; 11 (4): 224—234.
41. Hooshmand H., Escobar M.R., Kopf S.W. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA*, 1972; 219 (6): 726—729.
42. Castro R., Prieto E.S., da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. *J Clin Lab Anal*, 2008; 22 (4): 257—261.
43. Ghanem K.G., Moore R.D., Rompalo A.M. et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1 infected patients. *AIDS*, 2008; 22 (10): 1145—1151.
44. Levchik N., Ponomareva M., Surganova V. et al. Criteria for the diagnosis of neurosyphilis in cerebrospinal fluid: relationships with intrathecal immunoglobulin synthesis and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction. *Sex Transm Dis*, 2013; 40 (12): 917—922.
45. Rawstron S.A., Mehta S., Marcellino L. et al. Congenital syphilis and fluorescent treponemal antibody test reactivity after the age of 1 year. *Sex Transm Dis*, 2001; 28 (7): 412—416.
46. Herremans M., Notermans D.W., Mommers M., Kortbeek L.M. Comparison of a *Treponema pallidum* IgM immunoblot with a 19S fluorescent treponemal antibody absorption test for the diagnosis of congenital syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007; 59 (1): 61—66.
47. Peeling R.W., Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ*, 2004; 82 (6): 439—446.
48. Bromberg K., Rawstron S., Tannis G. Diagnosis of congenital syphilis by combining *Treponema pallidum*-specific IgM detection with immunofluorescent antigen detection for *T. pallidum*. *J Inf Dis*, 1993; 168 (1): 238—242.

об авторах:

Т.В. Красносельских — д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье